Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

DER EINFLUSS POSTOPERATIV AUFTRETENDEN FIEBERS AUF DIE FÜNF-JAHRES-HEILUNG DES OVARIALKARZINOMS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Marie-Luise Kallmayer, geb. Meier
aus Hameln

1981

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

DER EINFLUSS POSTOPERATIV AUFTRETENDEN FIEBERS AUF DIE FÜNF-JAHRES-HEILUNG DES OVARIALKARZINOMS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Marie-Luise Kallmayer, geb. Meier
aus Hameln

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. K. Voigt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. E. Schindler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. A. Hirsch

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Mein herzlicher Dank gilt

meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. A. E. Schindler, für die Überlassung des Themas und seine Betreuung,

Herrn Dr. R. Rietsch vom Institut für Medizinische Biometrie für die statistische Beratung,

Frau B. Black von der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Medizinischen Fakultät für die Durchführung der Rechenprogramme und

Herrn Professor Dr. G. Fichtner vom Institut für Geschichte der Medizin für seine Unterstützung bei der Niederschrift der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
2.	Material und Methode	10
2.1.	Gewinnung der Daten	10
2.2.	Schlüssel zum Schema der Zytostatikatherapie in den Erhebungsbögen	15
2.3.	Definition des Fieberindex	16
2.4.	Bestimmung des Übergewichtes	18
2.5.	Auswertung der Daten	18
3.	Ergebnisse	19
3.1.	Nebenbefunde	19
3.1.1.	Anamnese	19
3.1.1.1.	Alter	19
3.1.1.2.	Menarche	21
3.1.1.3.	Menopause	21
3.1.1.4.	Blutungsanamnese	21
3.1.1.5.	Kinderzahl und Aborte	22
3.1.2.	Behandlung	22
3.1.2.1.	Operation	22
3.1.2.2.	Nachbehandlung	23
3.1.3.	Makro- und histopathologische Befunde	24
3.1.3.1.	Stadienverteilung	24
3.1.3.2.	Histologische Befunde	24
3.1.4.	Intra- und postoperative Komplikationen	27
3.2.	Hauptbefunde	28
3.2.1.	Heilungsergebnisse	28
3.2.1.1.	5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit vom Stadium	28
3.2.1.2.	5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit vom Stadium und histologischen Typ	29
3.2.1.3.	5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit vom Stadium und Differenzierungsgrad	30
3.2.2.	Die Bedeutung postoperativ auftretenden Fiebers	31

3.2.2.1. Die Verteilung der maximalen postoperativen Temperaturen 31
3.2.2.2. 5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit von der maximalen Temperatur bei gleichem Stadium . . 33
3.2.2.3. 5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit von der maximalen Temperatur bei gleichem Stadium und Differenzierungsgrad 34
3.2.3. Die Bedeutung des Fieberindex 37
3.2.3.1. Die Verteilung des Fieberindex 37
3.2.3.2. 5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit vom Fieberindex bei gleichem Stadium 39

4. Diskussion 42
4.1. Charakteristiken des untersuchten Krankengutes 42
4.1.1. Alter 42
4.1.2. Stadienverteilung 42
4.1.3. Histologische Befunde 43
4.2. Heilungsraten 44
4.3. Der Einfluß postoperativen Fiebers auf die 5-Jahres-Heilung 46

5. Zusammenfassung 49

6. Literaturverzeichnis 50

1. Einleitung

Ovarialkarzinome machen heute etwa 10-20 % der weiblichen Genitalkarzinome aus (48, 56) und stehen hinsichtlich der Letalität an bösartigen Tumoren hinter denen des Gastrointestinaltraktes, der Mammae und des Uterus an vierter Stelle (16, 48). Während sich jedoch die Prognose der übrigen Genitalkarzinome der Frau in den letzten 20 Jahren deutlich verbesserte, verlief die Entwicklung bei Ovarialtumoren nicht so positiv.

Die 5-Jahres-Heilung wird bei großen Differenzen zwischen einzelnen Untersuchern allgemein mit 20-40 % angegeben (5, 24, 28, 56, 59) und hängt von zahlreichen Faktoren ab.
Das wichtigste Kriterium für die Beurteilung der Prognose stellt die Ausdehnung des Karzinoms dar, die gemäß den F.I.G.O. Vereinbarungen von 1964 (40) in vier Stadien unterteilt wird (Tab. 1.). Dabei verschlechtern sich mit ansteigendem Stadium die Heilungsaussichten, allerdings bestehen auch hier deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Untersuchungsberichten (Tab. 2.).

Stadium I	Tumor auf die Ovarien beschränkt.
Ia	Tumor auf ein Ovar beschränkt; kein Aszites.
Ib	Tumor auf beide Ovarien beschränkt; kein Aszites.
Ic	Tumor auf ein Ovar oder beide beschränkt; Aszites mit Tumorzellen vorhanden.
Stadium II	Tumorbefall in einem oder beiden Ovarien mit Übergreifen innerhalb des Beckens.
IIa	Übergreifen oder Metastasierung auf Uterus oder Tuben.
IIb	Übergreifen oder Metastasierung auf andere intrapelvine Gewebe.
Stadium III	Tumorbefall in einem oder beiden Ovarien mit ausgedehnter intraperitonealer Metastasierung des Abdomens (Netz, Dünndarm und sein Mesenterium).
Stadium IV	Tumorbefall in einem oder beiden Ovarien mit Fernmetastasen außerhalb der Peritonealhöhle.

Tab. 1: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms (F.I.G.O.).

Autor	Stadium I	II	III	IV
Artner 1970 (5)	50,0%	27,3%	3,6%	0 %
Brenner 1971 (9)	71 %	41 %	10 %	11 %
Day 1975 (18)	66,3%	48 %	7,5%	0 %
Fuks 1975 (25)	81 %	55 %	8,6%	0 %
Heidenreich 1974 (30)	56,4%	28,6%	2,1%	0 %
Munnell 1968 (52)	81 %	31 %	13 %	-
Nieminen 1970 (53)	78 %	53 %	20 %	0 %
Reinhard 1974 (58)	69,8%	18,6%	3,4%	0 %
Szabo 1971 (71)	78,5%	48,9%	12,2%	-
Tobias (Lit. 2800 Pat.) 1976 (73)	61 %	40 %	5 %	3 %

Tab. 2: Zusammenstellung von 5-Jahres-Heilungsraten.

Als weiterer prognostisch wichtiger Faktor wird der Differenzierungsgrad angesehen. Obwohl hier bisher keine Einigung auf ein allgemein gültiges Einteilungsschema erzielt werden konnte, beweisen alle Untersuchungen eine Abnahme der Heilungsraten bei fortschreitender Entdifferenzierung (6, 17, 19, 50).

Der Einfluß des histologischen Typs auf die Heilungsaussichten wird unterschiedlich beurteilt, auch wenn sich die Untersuchungen auf die häufigsten primären malignen epithelialen Tumoren nach der F.I.G.O. Klassifikation von 1964 (40; Tab. 3.) beschränken. Einige Autoren betrachten diesen Befund als wichtig für die Prognose (33, 52, 62), während andere ihm bei gleichem Stadium und Differenzierungsgrad keine Bedeutung beimessen (17, 18, 22, 82).

In einigen Veröffentlichungen werden neben diesen Faktoren noch andere, untergeordnete genannt, die die 5-Jahres-Heilung negativ beeinflussen sollen, so z.B. höheres Alter (5, 35, 42, 57) und Bestehen von Aszites (5, 18, 54, 57).
Die Therapie spielt seit einigen Jahren keine entscheidende

Rolle für die Prognose mehr, da sich die möglichst radikale Operation, eventuell als Second-look-Operation, mit anschließender Zytostatika- und Strahlentherapie als Vorgehen der Wahl durchgesetzt hat (21, 23, 38, 43, 55, 67, 70, 75). Dabei versucht man zur Zeit, durch Abwandlung der Nachbehandlung Fortschritte zu erzielen.

I	Seröse Cystome. a) Seröses gutartiges Cystadenom. b) Seröses Cystadenom mit Proliferation und Zellkernanomalien der epithelialen Zellen ohne infiltratives Wachstum. c) Seröses Cystadenocarcinom.
II	Mucinöse Cystome. a) Mucinöses gutartiges Cystadenom. b) Mucinöses Cystadenom mit Proliferation und Zellkernanomalien der epithelialen Zellen ohne infiltratives Wachstum. c) Mucinöses Cystadenocarcinom.
III	Endometrioide Tumoren. a) Endometrioide gutartige Zysten. b) Endometrioide Tumoren mit Proliferation und Zellkernanomalien der epithelialen Zellen ohne infiltratives Wachstum. c) Endometrioides Adenocarcinom.
IV	Unklassifizierte Karzinome.

Tab. 3: Histologische Klassifikation primärer epithelialer Ovarialtumoren (F.I.G.O.).

Bisher wurden im wesentlichen makro- und histopathologische Faktoren dargestellt, die die Prognose beeinflussen. Darüber hinaus sollen sich auch erhöhte Körpertemperaturen, die im Verlaufe einer Krebserkrankung auftreten, auf die Heilungschancen auswirken.
So wurde berichtet, daß sich die Heilungschancen von Patientinnen verschlechterten, bei denen nach der Bestrahlung eines Kollumkarzinoms Fieber auftrat (26, 63, 76, 83, 84). Sie verbesserten sich jedoch, als es gelang, fieberhafte Komplikationen durch prophylaktische Gabe von Antibiotika um etwa 50 % zu reduzieren (8, 12, 79).

Im Gegensatz hierzu stehen Beobachtungen von Spontanremissionen bei maligenen Tumoren, die vor allem auf interkurrente Entzündungen und hohe Temperaturen zurückgeführt werden (7, 34, 39, 65). So berichtete bereits 1775 Wenceslaus Trnka de Krzowitz (74) von der Heilung eines szirrhösen Mammakarzinoms im Anschluß an eine Malaria tertiana. Ferner liegen viele Kasuistiken über den günstigen Einfluß des Erysipels auf maligne Neoplasmen vor (10, 11, 14, 15, 85).

Diese Beobachtungen führten zu Experimenten mit künstlicher Hyperthermie, wodurch das Wachstum von Karzinomen gehemmt werden konnte (2, 27, 37, 66, 77). Inzwischen wurden erste Behandlungsversuche mit Ganzkörperextremhyperthermie an kreislaufgesunden Patienten durchgeführt, deren maligne Erkrankung als infaust eingeschätzt werden mußte. Dabei konnten einzelne positive Verläufe beobachtet werden (3, 36, 37).

Da die oben erwähnten Aspekte auf einen Einfluß von Fieber auf neoplastische Erkrankungen hinweisen (65) und der Einfluß von postoperativ auftretendem Fieber auf die Heilungschancen noch nicht untersucht wurde (80), soll sich die vorliegende Arbeit mit diesem Thema befassen.

2. Material und Methode

2.1. Gewinnung der Daten

Für die Untersuchung wurden die Patientinnen mit Ovarialtumoren erfaßt, die zwischen 1963 und 1973 in die Universitäts-Frauenklinik von Tübingen aufgenommen worden waren. Von diesen 473 Patientinnen gelangten jedoch nur die Daten und Befunde von 178 Patientinnen zur Auswertung, für die folgende Kriterien zutrafen:

1.) Die Neoplasmen erwiesen sich histologisch als primäre Karzinome gemäß der F.I.G.O. Klassifikation von 1964.
2.) Sie gehörten dem Stadium I, II oder III nach der F.I.G.O. Einteilung an.
3.) Die Patientinnen wurden in Tübingen radikal operiert und nachbehandelt.
4.) Sie waren mindestens 5 Jahre oder bis zu ihrem Tode für die Tumornachsorge erreichbar.

Die für die Fragestellung relevanten Informationen wurden aus den Krankenjournalen auf Erhebungsbögen übertragen, die auf den folgenden Seiten wiedergegeben werden.

Erhebungsheft zur Jobnummer 0360/1302/1/2 Marie-Luise Meier
keine Angabe- Kästchen leer

1) Laufende Nummer der Patientin 1-3
2) Jahrgang der Journalnummer 4-5
3) Journalnummer ohne Jahrgang 6-11
4) Alter (vollendete Lebensjahre) 12-13

Anamnese und Befund

5) Menarche: bis 11J. (1), 12 (2),..., 18 (8), über 18 (9) 14
6) Menopause: in Zahlen 15-16
7) Zahl der Kinder: keine (0), in Zahlen 17-18
8) Größe: in cm 19-21
9) Gewicht: in kg 22-23
10) Übergewicht: in kg 24-25
11) Aborte: keine (0), in Zahlen 26
12) Blutung: keine (0), normal (1), Zwischenblutung (2), Kontaktblutung (3), postmenopausal (4) 27
13) Frühere Operationen: keine (0), Uterus (1), Vagina (2), Adnexe (3), Magen-Darm (4), Galle (5), Niere (6), andere (7) 28
14) Frühere Bestrahlung: keine (0), Cobalt intracavitär (1), Radium intracavitär (2), percutan (3) 29
15) Frühere Gefäßerkrankungen:
   a) Thrombophlebitis: nein (0), ja (1) 30
   b) tiefe Thrombose: nein (0), ja (1) 31
   c) Varizen: nein (0), ja (1) 32
16) Andere Erkrankungen:
   a) Diabetes: nein (0), ohne Insulin (1), mit I. (2) 33
   b) Herz-Kreislauferkr.: nein (0), ohne Hypertonie (1), mit Hypertonie (2) 34
17) Harnwegs-Nierenerkr.: keine (0), Blasenentzündung (1), Pyelonephritis (2), andere (3) 35
18) Urinbefund bei Aufnahme:
   a) Bakterien: nein (0), ja (1) 36
   b) reichlich Leukozyten: nein (0), ja (1) 37

Operation

19) Antibiotika: keine (0), praeop. prophylaktisch (1), praeop. mit Indikation (2), direkt nach Op. (3) 38 ☐

20) Praeop. vaginale Praeparierung: Mysteclin (1), Milchsäurespülung (2), andere (3) 39 ☐

21) Second-look-Op.: nein (0), ja (1) 40 ☐

22) Zytostatika zwischen Probelap. und Second-look-Op.: nein (0), ja (1) 41 ☐

23) Schema der Zytostatikatherapie: 1(1), 2 (2).... 42-43 ☐☐

24) Art der Exstirpation: Uterus und Adnexe beidseits (1), (1) und Omentumprobeexcision (2), (1) und Omentumteilresektion (3), (1) und Omentumtotalresektion (4), Probelaparatomie (5), Teilexstirpation (6), Netzexcision (7) 44 ☐

25) Operationsdauer: in Stunden 45-46 ☐☐

26) Zytostatika postop.: nein (0), ja (1) 47 ☐

27) Schema der Zytostatikatherapie: keine (0), 1 (1), 2 (2)..... 48-49 ☐☐

28) Aufenthaltsdauer nach Hysterektomie: in Tagen 50-51 ☐☐

Mikro- und makroskopischer Befund des Op.-Präparates

29) Typ: seröses Cystadenoca. (FIGO Ic) (1), mucinöses Cystadenoca. (FIGO IIc) (2), endometrioides Adenoca. (FIGO IIIc) (3), metast. Ca. (4), unklass. solides Ca. (5), andere (6) 52 ☐

30) Differenzierungsgrad: gut (1), wenig (2) 53 ☐

31) Stadium: Ia - einseitig ohne Aszites (1),
Ib - beidseitig ohne Aszites (2),
Ic - Ovarien mit Aszites (3),
IIa - Ausdehnung auf Uterus (4), auf Tube (5), auf Uterus und Tube (6),
IIb - Ausdehnung ins übrige kleine Becken (7),
III - intraperitoneale Metastasierung (8),
IV - extraabdominale Fernmetastasen (9) 54 ☐

32) Bestrahlung: keine (0), nach Probelap. (1), nach Op. (2), nach Probelap. und Op. (3) 55 ☐

33) Kartenart 76 ☐

34) Projektnummer 77-80 ☐☐☐☐

2. Karte

1-3 dupl.

Komplikationen

1) Komplikationen intraop.:
   a) Blutung ins Parametrium: nein (0), ja (1) 4 ☐
   b) Blasenläsion: nein (0), ja (1) 5 ☐
   c) Ureterläsion: nein (0), ja (1) 6 ☐
   d) Darmläsion: nein (0), ja (1) 7 ☐
   e) Entleerung von Zysteninhalt: nein (0), ja (1), 8 ☐
   f) Narkosezwischenfall: nein (0), ja (1) 9 ☐
2) Komplikationen postop.: nein (0), ja (1) 10 ☐
3) Fieber:
   a) Zeitpunkt: kein Fieber (0), am 2. Tag postop. (1), 3. Tag (2), 4. Tag (3), 5. Tag (4), 6. Tag (5), 7.-10. Tag (6), 11.-14. Tag (7), 15.-20. Tag (8), darüber (9) 11 ☐
   b) Maximale Temperatur: in Grad Celsius 12-14 ☐☐☐
   c) Fieberindex: in Grad C. x Stunden 15-18 ☐☐☐☐
4) Wundheilungsstörungen vaginal:
   a) Hämatom: nein (0), ja (1) 19 ☐
   b) Infiltration: nein (0), ja (1) 20 ☐
   c) Abszeß: nein (0), ja (1) 21 ☐
5) Wundheilungsstörungen abdominal:
   a) Hämatom: nein (0), ja (1) 22 ☐
   b) Infiltration: nein (0), ja (1) 23 ☐
   c) Abszeß: nein (0), ja (1) 24 ☐
6) Blutung: nein (0), ja (1) 25 ☐
7) Dehiszenz: nein (0), ja (1) 26 ☐
8) Fisteln:
   a) Blasen-Scheiden-Fistel: nein (0), ja (1) 27 ☐
   b) Darm-Scheiden-Fistel: nein (0), ja (1) 28 ☐
   c) andere Fisteln: nein (0), ja (1) 29 ☐
9) Entzündungen im kleinen Becken:
   a) Hämatom: nein (0), ja (1) 30 ☐
   b) Abszeß: nein (0), ja (1) 31 ☐
   c) Parametritis: nein (0), ja (1) 32 ☐
   d) Pelveoperitonitis: nein (0), ja (1) 33 ☐
10) Harnwegs-Nierenerkr.: nein (0), asymptomatische Bakteriurie (1), Blasenentzündung (2), Pyelonephritis (3), anderes (4) 34 ☐

11) Pulmonalerkr.: keine (0), Pharyngitis (1), Bronchitis (2), Pneumonie (3), Embolie (4), Infarkt (5), anderes (6) 35 ☐

12) Embolie: nein (0), ja (1) 36 ☐

13) Gefäßerkr.:

a) Thrombophlebitis: nein (0), Arm (1), Bein (2), anderes (3) 37 ☐

b) Thrombose: nein (0), Arm oberfl. (1), Arm tief (2), Bein oberfl. (3), Bein tief (4), Beckenvenenthrombose (5), anderes (6) 38 ☐

14) Darmträgheit: keine (0), Subileus (1), Frühileus (2), Spätileus (3) 39 ☐

15) Gastroint. Entzündungen: keine (0), Magen-Darm (1), Galle (2), Hepatitis (3) 40 ☐

16) Weitere, noch nicht erfaßte Entzündungen: keine (0), ja (1) 41 ☐

17) Sepsis/Endotoxinschock: nein (0), ja (1) 42 ☐

18) Revision: nein (0), ja-Blutung (1), ja-Ileus (2), ja-anderes (3), geplant (4) 43 ☐

19) Rezidive/Metastasen:

a) Ort: keine (0), Vaginalstumpf (1), Parametrium (2), Omentum (3), Becken (4), übriges Skelett (5), Leber (6), Lunge (7), andere (8) 44 ☐

b) Intervall bis Diagnose: bis jetzt o.B. (0), in Jahren 45 ☐

20) Überlebte Zeit nach Op.:

a) Zum jetzigen Zeitpunkt noch lebend: nein (0), ja (1) 46 ☐

b) Überlebte Zeit in Jahren 47-48 ☐☐

21) Fünf-Jahres-Heilung: nein (0), ja (1) 49 ☐

22) Verstorben an: keines (0), Carcinom (1), Therapie (2), andere Ursachen (3) 50 ☐

23) Kartenart: 76 ☐

24) Projektnummer 77-80 dupl.

2.2. Schlüssel zum Schema der Zytostatikatherapie in den Erhebungsbögen

(1) Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g; anschließend Langzeittherapie mit Endoxan 100 mg/die p.o. für 2 Jahre.

(2) Trenimon 400 mg intraperitoneal; Depostat 200 mg i.m. jeden 2. Tag für 2 Wochen; Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g; anschließend Langzeittherapie mit Endoxan 100 mg/die p.o. für 2 Jahre.

(3) Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g.

(4) Depostat 200 mg i.m. jeden 2. Tag für 2 Wochen; Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g; anschließend 100 mg/die p.o. für 2 Jahre.

(5) Trenimon 400 mg intraperitoneal; Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g; anschließend 100 mg/die p.o. für 2 Jahre.

(6) Zytostatische Kombinationstherapie mit Endoxan, Methotrexat, Vincristin und Fluro-Uracil.

(7) Trenimon 400 mg intraperitoneal; Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g.

(8) Trenimon 400 mg intraperitoneal.

(9) Thybon 200 mg/die; Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g.

(10) Thybon 200 mg/die; Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g; anschließend 100 mg/die p.o. für 2 Jahre.

(11) E 39 10 mg intraperitoneal; Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g; anschließend 100 mg/die p.o. für 2 Jahre.

(12) E 39 10 mg intraperitoneal; Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g.

(13) E 39 10 mg intraperitoneal.

(14) Endoxan 10 mg intraperitoneal; Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g; anschließend 100 mg/die p.o. für 2 Jahre.

(15) Endoxan 100 mg/die p.o.

(16) E 39 10 mg intraperitoneal; SH 582 1x wöchentlich; Endoxan 100 mg/die p.o.

(17) SH 582 1x wöchentlich; Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g; anschließend 100 mg/die p.o. für 2 Jahre.

(18) SH 582 1x wöchentlich; Endoxan 100 mg/die p.o.

(19) E 39 10 mg intraperitoneal; SH 582 1x wöchentlich; Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g; anschließend 100 mg/die p.o. für 2 Jahre.

2.3. Definition des Fieberindex

Um über die Höhe der Temperatur hinaus auch Informationen über ihre Dauer in die Dokumentation von fieberhaften Verläufen in Gynäkologie und Geburtshilfe aufzunehmen, führte Ledger 1973 (46) die Methode der Berechnung des Fieberindex ein. Der Fieberindex, angegeben in der physikalischen Einheit grd x h, entspricht der Fläche unterhalb der Fieberkurve durch die oral gemessenen Temperaturen bis zu einer Basislinie bei 99°F = 37,22°C. Die Werte, die auf diese Weise ermittelt werden, können dann miteinander verglichen werden, wenn die Fiebermessung in gleichen Zeitabständen erfolgt, wobei die Häufigkeit nicht so bedeutsam ist (46). Die Höhe des Fieberindex als Ausdruck für die "Menge von Fieber" ermöglicht es, Unterschiede in den Schweregraden von Infektionen und in den Reaktionen der Patientinnen auf Infektion und Operation zu objektivieren (44-47).

In der Tübinger Klinik wird zweimal täglich, um 5^{30} Uhr und um 13^{00} Uhr, oral Fieber gemessen und der Wert in Fieberblätter eingetragen. Die Fieberindizes wurden aus den Dreiecksflächen berechnet, die sich zwischen der Basislinie - in Anpassung an deutsche Gepflogenheiten bei 37,5°C - und der Fieberkurve ergaben.
Folgende Beispiele mögen die Berechnung erläutern:

Beispiel 1:

Abbildung 1 zeigt eine Temperatur von 38,0°C, also einen Anstieg von 0,5°C gegenüber der Basislinie, die 10 Stunden lang besteht.
Der Fieberindex beträgt also 0,5°C x 10 h = 5°C h.

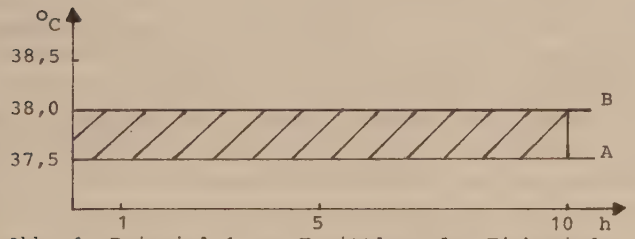

Abb. 1: Beispiel 1 zur Ermittlung des Fieberindex. A - Basislinie, B - hypothetische Fieberkurve.

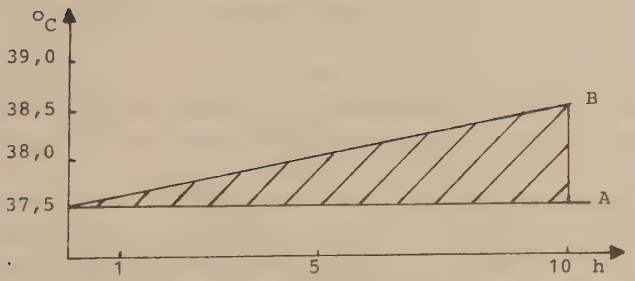

Abb. 2: Beispiel 2 zur Ermittlung des Fieberindex. A - Basislinie, B - hypothetische Fieberkurve.

Beispiel 2:

In Abbildung 2 steigt die Temperatur in 10 Stunden von 37,5°C auf 38,5°C.
Der Fieberindex beträgt also 1,0°C x 10 h : 2 = 5°C h.

2.4. Bestimmung des Übergewichtes

Den Berechnungen des Übergewichtes wurden die wissenschaftlichen Tabellen über Durchschnitts- und Idealgewicht aus Documenta Geigy (20) zugrunde gelegt. Das Übergewicht einer Patientin ergab sich als Differenz zwischen ihrem tatsächlichen Gewicht und dem mittleren Idealgewicht für ihre Größe.

2.5. Auswertung der Daten

Die Daten der Patientinnen wurden von den Erhebungsbögen auf Lochkarten übertragen, die mit Hilfe der Rechenanlage IBM 370/138 im Institut für medizinische Dokumentation (komm. Direktor: Prof. Dr. L. Koslowski) ausgewertet wurden.

Kontingenztafeln wurden mit dem chi^2-Test, dem erweiterten chi^2-Test oder nötigenfalls mit dem Fisher-Yates-Test (61, 81) auf Signifikanz untersucht, Mittelwerte mit dem t-Test.

Dr. Rietsch und Prof. Dr. Dietz vom Institut für medizinische Biometrie (Direktor: Prof. Dr. K. Dietz) übernahmen die Beratung bei der Planung der Erhebungsbögen und der statistischen Auswertung.

3. Ergebnisse

3.1. Nebenbefunde

3.1.1. Anamnese

Zunächst sollen die zur Anamnese erhobenen Daten kurz zusammengefaßt werden.

3.1.1.1. Alter

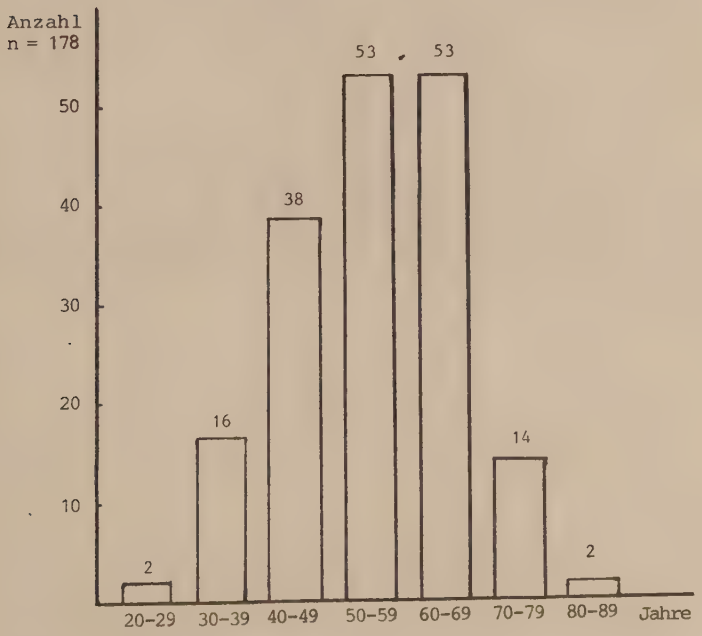

Abb. 3: Altersverteilung.

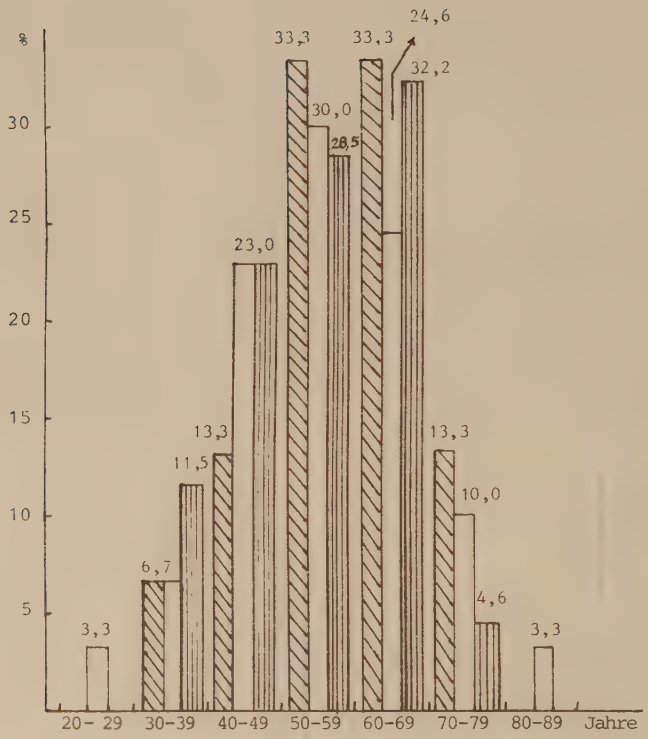

Abb. 4: Altersverteilung unter Berücksichtigung der Stadien. Stadium I
Stadium II
Stadium III

Bei der Aufnahme war die jüngste Patientin 20 Jahre alt, die älteste 85 Jahre, das Durchschnittsalter betrug 55,4 Jahre. Die Altersverteilung (Abb. 3.) ergibt, daß 90 % der Patientinnen älter als 39 Jahre alt sind und das Maximum der Erkrankungen mit 60 % der Patientinnen im 6. und 7. Jahr-

zehnt liegt. Betrachtet man die Altersverteilung getrennt nach Stadien, so zeigen weder die graphische Darstellung (Abb. 4) noch die Durchschnittsalter der drei Gruppen (Tab. 4.) signifikante Unterschiede.

	Stadium I	Stadium II	Stadium III
Altersmittelwert	57,7	56,1	54,2
Standardabweichung	±11,9	±12,6	±10,4

Tab. 4: Altersmittelwerte (in Jahren) der 3 Stadien.

3.1.1.2. Menarche

Die Menarche trat bei den Patientinnen im Durchschnitt mit 14,6 Jahren ein; dabei reichte die Spanne von 9 Jahren bis zu 20 Jahren.

3.1.1.3. Menopause

53 Patientinnen befanden sich zur Zeit der Diagnosestellung noch nicht in der Menopause, bei den übrigen war sie bei einem Durchschnittsalter von 49,2 Jahren eingetreten.

3.1.1.4. Blutungsanamnese

Nur fünf Patientinnen berichteten von Zwischenblutungen, bei 29 waren postmenopausale Blutungen aufgetreten.

3.1.1.5. Kinderzahl und Aborte

Bezüglich der Kinderzahl ergab sich folgende Verteilung:

Kinderlos:	48 Pat.	= 27 %
1 Kind:	39 Pat.	= 22 %
2 Kinder:	47 Pat.	= 26 %
mehr als 2 Kinder:	44 Pat.	= 25 %

20 Patientinnen (11,2 %) gaben einen Abort an, 10 Patientinnen zwei Aborte und je eine Patientin drei und vier Aborte, die aber nur selten histologisch gesichert worden waren.

3.1.2. Behandlung

3.1.2.1. Operation

Bei 120 Patientinnen wurde der Tumor primär in einer Radikaloperation entfernt, bei 58 Patientinnen erfolgte die Radikaloperation im Second-look-Verfahren, und zwar bei 46 Patientinnen in Stadium III, elfmal in Stadium II und sogar einmal in Stadium I. Nach einer Probelaparotomie war Operabilität bei 41 Patientinnen durch eine Zytostatikatherapie erreicht worden, bei 17 durch die Kombination von Zytostatika- und Strahlentherapie.

Die Exstirpation von Uterus und bilateralen Adnexen wurde bei 59 Patientinnen mit totaler Omentektomie kombiniert und stellt das vorherrschende Operationsverfahren in Stadium III dar (Tab. 5.). Bei 67 Patientinnen wurde das Netz belassen, ein vor allem in Stadium I typisches Vorgehen. Bei 24 Operationen wurde eine Probeexzision aus dem Netz entnommen, achtmal das Netz partiell reseziert. In 20 Fällen konnte keine typische Radikaloperation durchgeführt werden.

Operationsverfahren	Stad. I	Stad. II	Stad. III
Uterus und bilat. Adnexe (1)	19	27	21
(1) und Omentumprobeexzision	3	15	6
(1) und Omentumteilresektion	1	0	7
(1) und totale Omentektomie	2	14	43

Tab. 5: Operatives Vorgehen in Abhängigkeit vom Stadium.

3.1.2.2. Nachbehandlung

152 Patientinnen wurden zytostatisch nachbehandelt, wozu man grundsätzlich Endoxan benutzte und nach folgenden 3 Therapieschemata vorging:

1.) Bei 144 Patientinnen applizierte man Endoxan 200 mg/die i.v. bis 3 g.
2.) Bei 128 Patientinnen folgte darauf eine Langzeittherapie mit 100 mg/die p.o. für 2 Jahre.
3.) 28 Patientinnen, die nach dem 1. oder 2. Schema behandelt wurden, erhielten zusätzlich eine intraperitoneale Instillation von Trenimon, E 39 oder Endoxan.

Im Einzelfall wurden außerdem SH 582, Depostat oder Thybon verabreicht. Abweichend von den aufgezeigten Schemen erhielten vier Patientinnen Endoxan lediglich oral, und bei vier weiteren beschränkte man sich auf intraperitoneale Instillation von Treninom oder E 39.

3.1.3. Makro- und histopathologische Befunde

3.1.3.1. Stadienverteilung

Stadium	Zahl der Patientinnen absolut	in Prozent
I	30	16,8
Ia	16	9,0
Ib	7	3,9
Ic	7	3,9
II	61	34,3
IIa	2	1,1
IIb	59	33,2
III	87	48,9

Tab. 6: Stadienverteilung.

Die Verteilung der 178 Patientinnen auf die Stadien I, II und III nach der F.I.G.O. Einteilung ergibt sich aus Tabelle 6.

Bei der Diagnosestellung lag also bei den meisten Patientinnen bereits ausgedehnter Tumorbefall vor, bei weniger als 20 % war er noch auf die Ovarien beschränkt.

3.1.3.2. Histologische Befunde

Histologisch erwiesen sich

62 Ca. = 34,8 % als seröse Zystadenokarzinome (F.I.G.O. 1c).
26 Ca. = 14,6 % als mucinöse Zystadenokarzinome (" 2c).
68 Ca. = 38,2 % als endometrioide Adenokarzinome (" 3c).
22 Ca. = 12,4 % als unklassifizierbare Karzinome (" 4).

Die histologische Verteilung innerhalb der einzelnen Stadien zeigt Tabelle 7.

Histol. Typ	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
serös	13	25	24	62
mucinös	9	9	8	26
endometrioid	8	19	41	68
solide	0	8	14	22
Gesamt	30	61	87	178

Tab. 7: Verteilung der histologischen Typen unter Berücksichtigung des Stadiums.

Es fällt auf, daß unklassifizierbare, solide Karzinome im Stadium I nicht vorkommen, während sie im Stadium II 13,1 % der Karzinome und im Stadium III 16,1 % ausmachen.
Auch für endometrioide Karzinome ergibt sich vom Stadium I zum Stadium III ansteigende Häufigkeit.
Ein entgegengesetztes Bild ergibt sich für die mucinösen Karzinome. Sie stellen 30 % der Tumoren im Stadium I, 14,8 % im Stadium II und nur noch 9,2 % im Stadium III.
Für die serösen Karzinome ergibt sich eine ähnliche, wenn auch nicht so ausgeprägte Tendenz. Sie nehmen von 43,3 % im Stadium I auf 27,6 % im Stadium III ab. Die aufgezeigten, zahlenmäßig deutlichen Tendenzen erweisen sich allerdings nicht als statistisch signifikant.

Neben dem histologischen Typ wurde auch die Ausreifung berücksichtigt. Es wurden 115 Karzinome als gut differenziert und 63 Carcinome als wenig differenziert eingestuft.
Die Verteilung der beiden Differenzierungsgrade nach Stadien getrennt zeigt Tabelle 8.

Differenzierung	Stadium I	Stadium II	Stadium III
gut - Anzahl	27	36	52
gut - in %	90 %	59 %	60 %
wenig - Anzahl	3	25	35
wenig - in %	10 %	41 %	40 %

Tab. 8: Verteilung in Abhängigkeit von Stadium und Differenzierungsgrad.

Es zeigt sich, daß die wenig differenzierten Karzinome in fortgeschrittenen Stadien häufiger vorkommen. Der Unterschied zwischen Stadium I mit nur 10 % wenig differenzierten Tumoren und den Stadien II und III mit 41 % bzw. 40 % ist signifikant ($p<0,01$).

Als letztes soll nun die Differenzierung in Abhängigkeit vom histologischen Typ untersucht werden (Tab. 9.).

Differenzierung	Histologischer Typ			
	serös	mucinös	endometr.	unklass.
gut - Anzahl	48	24	37	6
gut - in %	77,4 %	92,3 %	54,4 %	27,3 %
wenig - Anzahl	14	2	31	16
wenig - in %	22,6 %	7,7 %	45,6 %	72,7 %

Tab. 9: Verteilung des Differenzierungsgrades unter Berücksichtigung des histologischen Typs.

Man erkennt, daß mucinöse Karzinome fast ausnahmslos gut differenziert sind. Darin unterscheiden sie sich signifikant von den endometrioiden ($p<0,01$) und den unklassifizierten

Tumoren ($p<0,001$). Auch bei dem serösen Typ fanden sich zum großen Teil gut differenzierte Tumoren, signifikant häufiger als unter den endometrioiden ($p<0,05$) und unklassifizierten Karzinomen ($p<0,001$). Letztere erwiesen sich in über 70 % als wenig differenziert, die endometrioiden in etwa 45 %; auch dieser Unterschied ist signifikant ($p<0,05$).

3.1.4. Intra- und postoperative Komplikationen

Häufig beobachtete Komplikationen zeigt Tabelle 10.

Art der Komplikationen	Anzahl
Intraop. Blutung ins Parametrium	51
Dehiszenz	41
Entleerung von Zysteninhalt	38
Blasenentzündung	36
Asymptomatische Bakteriurie	22
Postop. vaginale Infiltration	18
Pneumonie	14
Darmträgheit	9

Tab. 10: Komplikationen.

Die Häufigkeit von Komplikationen in Abhängigkeit vom Stadium und Fieberindex stellt Tabelle 11 dar.

Nicht unerwartet ergibt sich bei ausgedehnterem Tumorbefall und entsprechend invasiverem operativem Vorgehen eine höhere Komplikationsrate, die mit ansteigendem Fieberindex verbunden ist.

Stadium	Gesamt	Fieberindex (in °C h) 0-19	20-59	60-900
I	53 %	31 %	64 %	83 %
II	56 %	27 %	52 %	94 %
III	72 %	44 %	68 %	84 %

Tab. 11: Komplikationsrate in Abhängigkeit von Stadium und Fieberindex.

3.2. Hauptbefunde

3.2.1. Heilungsergebnisse

3.2.1.1. 5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit vom Stadium

Stadium	Zahl d. Pat.	5-Jahres-Heilung absolut	in %
I	30	25	83 %
II	61	38	62 %
III	87	14	16 %

Tab. 12: 5-Jahres-Heilungsraten unter Berücksichtigung des Stadiums.

Aus Tabelle 12 wird deutlich, daß mit fortschreitendem Tumorbefall die 5-Jahres-Heilung eindeutig abnimmt. Die Unterschiede zwischen Stadium I und III und zwischen Stadium II und III erweisen sich als hoch signifikant ($p<0,001$). Die

mittlere Heilungsrate der Stadien I, II und III beträgt 43,3 %.

3.2.1.2. 5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit vom Stadium und histologischen Typ

Stadium	serös	mucinös	endometr.	unklass.
I	100 %	66,6%	75 %	-
II	60 %	77,7%	57,9%	62,5 %
III	29,2%	0 %	14,4%	7,1 %

Tab. 13: 5-Jahres-Heilungsraten in Abhängigkeit von Stadium und histologischem Typ.

Untersucht man die Heilungschancen innerhalb eines Stadiums für die verschiedenen histologischen Typen (Tab. 13.), so findet man sehr uneinheitliche Ergebnisse. In Stadium I und III sind die serösen Karzinome mit der günstigsten 5-Jahres-Heilung verbunden, im Stadium II hingegen mit der zweitniedrigsten. Hier schneiden die mucinösen Tumoren am besten ab, während sie im Stadium III zu einem fatalen Ergebnis geführt haben: alle acht Patientinnen verstarben innerhalb der ersten fünf Jahre. Ähnlich ungünstig fällt die Heilungsrate im Stadium III für die unklassifizierten Karzinome aus, während die endometrioiden in den drei Stadien jeweils mittlere 5-Jahres-Heilungen ergaben.

Insgesamt muß man also feststellen, daß innerhalb eines Stadiums der histologische Typ keine weiteren prognostischen Aussagen ermöglicht.

3.2.1.3. 5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit vom Stadium und Differenzierungsgrad

Stadium	gut diff.	wenig diff.
I	89 %	33 %
II	78 %	40 %
III	21 %	8,6%

Tab. 14: 5-Jahres-Heilungsraten in Abhängigkeit von Stadium und Differenzierungsgrad.

Bei einem Vergleich der Heilungschancen gut und wenig differenzierter Karzinome bei gleichem Stadium (Tab. 14.) ergibt sich durchgehend die Tendenz, daß sich bei geringer Differenzierung die Prognose verschlechtert. Diese Abhängigkeit erweist sich in Stadium II als signifikant ($p<0,01$), in Stadium I und III konnte sie nicht statistisch gesichert werden.

3.2.2. Die Bedeutung postoperativ auftretenden Fiebers

3.2.2.1. Die Verteilung der maximalen postoperativen Temperaturen

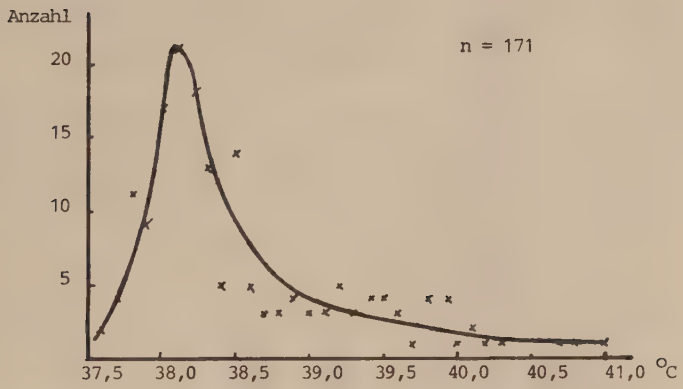

Abb. 5: Verteilung der maximalen postoperativen Temperaturen.

Postoperative Temperaturen ab 37,5°C ab dem zweiten Tage nach dem Eingriff wurden als Fieber definiert. Unter dieser Voraussetzung ergab sich, daß von 178 Patientinnen nur 7 völlig fieberfrei blieben.
Die übrigen Frauen wiesen postoperativ eine mittlere maximale Temperatur von 38,54°C auf (Standardabweichung $\pm$0,71°C). Die Gesamtverteilung bezüglich der maximalen Temperatur zeigt Abbildung 5.

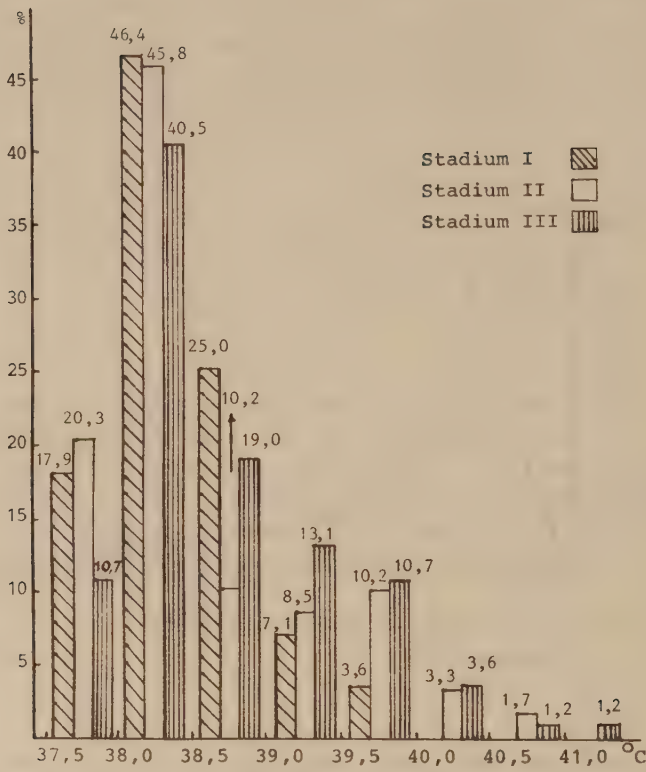

Abb. 6: Verteilung der maximalen postoperativen Temperaturen unter Berücksichtigung der Stadien.

Betrachtet man die Maximaltemperatur getrennt für jedes Stadium (Abb. 6.), so erkennt man eine vom Stadium I zum Stadium III ansteigende Tendenz, die allerdings statistisch nicht gesichert ist. In Stadium I liegt das höchste Fieber bei 90 % aller Patientinnen unter 39,0°C, in Stadium II nur noch bei 77 % und in Stadium III bei 71 %. Diese Situation wird auch aus den Mittelwerten deutlich (Tab. 15.).

Stadium	I	II	III
mittl. max. Temp.	38,35°C	38,48°C	38,65°C
Standardabweichung	±0,52°C	±0,72°C	±0,75°C

Tab. 15: Mittlere maximale Temperaturen.

3.2.2.2. 5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit von der maximalen Temperatur bei gleichem Stadium

Für die Untersuchung wurden die Patientinnen gleichen Stadiums gemäß ihrer maximalen Temperatur in drei etwa gleich starke Gruppen aufgeteilt (Tab. 16.).

Stadium	Maximale Temperatur (in °C)		
	< 38,1	38,1 - 38,5	> 38,5
I	11	12	7
II	19	25	17
III	20	34	33

Tab. 16: Verteilung der maximalen Temperatur in Abhängigkeit vom Stadium.

Stadium	Maximale Temperatur (in °C)		
	< 38,1	38,1 - 38,5	> 38,5
I	73 %	83 %	100 %
II	63 %	84 %	29 %
III	30 %	15 %	9 %

Tab. 17: 5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit von Stadium und maximaler Temperatur.

Tabelle 17 zeigt in Stadium I im Gegensatz zu den übrigen eine stete Verbesserung der Heilungsraten bei zunehmender

Temperatur, die sich allerdings nicht als statistisch signifikant erweist.

In Stadium II lassen die Gruppen mit niedrigerem Fieber - bis 38,5°C - eindeutig eine günstigere Prognose als die mit Temperaturen über 38,5°C erkennen. Der Unterschied zwischen der Gruppe mit mittlerem und der mit höchstem Fieber ist als statistisch hochsignifikant ($p<0,001$) gesichert, der zwischen der Gruppe mit dem niedrigsten und der mit dem höchsten Fieber liegt an der Grenze der Signifikanz ($p=0,05$).

In Stadium III beobachtet man eine Abnahme der 5-Jahres-Heilung bei steigender Temperatur, also eine zu Stadium I entgegengesetzte Tendenz. Der Unterschied zwischen der Gruppe mit dem niedrigsten und der mit dem höchsten Fieber liegt an der Grenze der Signifikanz ($p = 0,06$).

3.2.2.3. 5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit von der maximalen Temperatur bei gleichem Stadium und Differenzierungsgrad

Auch bei Unterteilung in drei Fiebergruppen bleibt deutlich erkennbar, daß die 5-Jahres-Heilung im gleichen Stadium bei den gut differenzierten Karzinomen häufiger erreicht wird als bei den wenig differenzierten (Tab. 18-20.).

Die Untersuchung der 5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit von der maximalen Temperatur ergibt bei Berücksichtigung von Stadium und Ausdifferenzierung der Tumoren zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede, die für die einzelnen Stadien bereits aufgezeigten Tendenzen bleiben jedoch erhalten.

Max. Temp. (in °C)	Anzahl		5-Jahres-Heilung (in %)	
	hoch diff.	wenig diff.	hoch diff.	wenig diff.
< 38,1	10	1	80 %	0 %
38,1-38,5	11	1	91 %	0 %
> 38,5	6	1	100 %	100 %

Tab. 18: Verteilung und 5-Jahres-Heilungsraten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad in Stadium I.

So zeigt sich in Stadium I erneut, und zwar bei beiden Ausreifungsgruppen, eine Zunahme der Heilungsraten bei steigender maximaler Temperatur (Tab. 18.).

In Stadium II erweisen sich auch bei Berücksichtigung des Differenzierungsgrades die Gruppen mit Fieber bis 38,5°C als prognostisch günstiger als die mit Temperaturen über 38,5°C (Tab. 19.).

Max. Temp. (in °C)	Anzahl		5-Jahres-Heilung (in %)	
	hoch diff.	wenig diff.	hoch diff.	wenig diff.
< 38,1	14	5	71 %	40 %
38,1-38,5	15	10	93 %	70 %
> 38,5	7	10	57 %	10 %

Tab. 19: Verteilung und 5-Jahres-Heilungsraten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad in Stadium II.

Hier wird auch deutlich, daß sich in den drei Fiebergruppen die Heilungschancen für gut differenzierte und wenig differenzierte Karzinome etwa gleichartig verhalten (Abb. 7.).

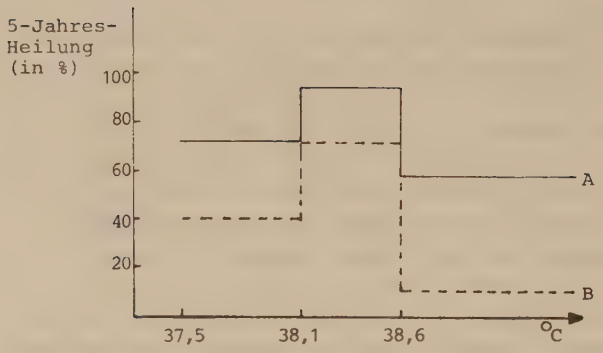

Abb. 7: 5-Jahres-Heilungsraten in Abhängigkeit von der maximalen postop. Temperatur bei hochdifferenzierten (A) und wenig differenzierten (B) Karzinomen in Stadium II (siehe auch Tab. 19.)

In Stadium III ergibt sich bei Aufgliederung nach dem Differenzierungsgrad keine stete Abnahme der 5-Jahres-Heilung bei zunehmendem Fieber mehr. Insgesamt kann man jedoch sagen, daß wie in Stadium II die Ergebnisse für Temperaturen bis 38,5°C günstiger ausfallen als die für Fieber über 38,5°C (Tab. 20.).

Max. Temp. (in °C)	Anzahl		5-Jahres-Heilung (in %)	
	hoch diff.	wenig diff.	hoch diff.	wenig diff.
< 38,1	16	4	37,5%	0 %
38,1-38,5	17	17	12 %	18 %
> 38,5	19	14	16 %	0 %

Tab. 20: Verteilung und 5-Jahres-Heilungsraten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad in Stadium III.

3.2.3. Die Bedeutung des Fieberindex

3.2.3.1. Die Verteilung des Fieberindex

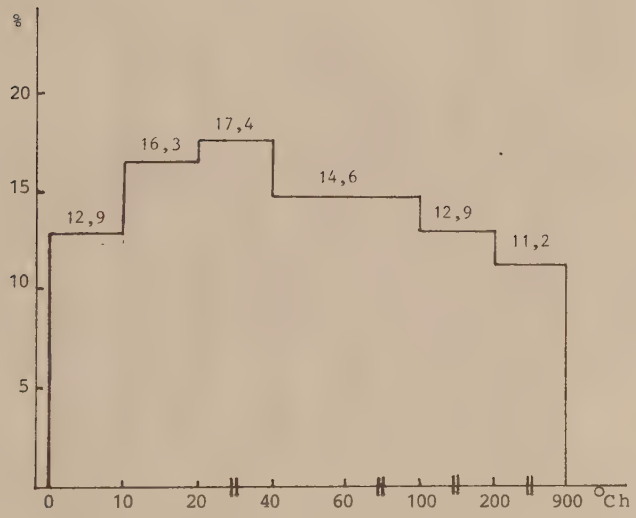

Abb. 8: Fieberindex - Verteilung.

Der Fieberindex variiert stark unter den Patientinnen, er liegt zwischen 0°C h und 888°C h. Die Verteilung des in sieben Klassen eingeteilten Fieberindex für alle Frauen zeigt Abbildung 8, für jedes Stadium gesondert Abbildung 9.

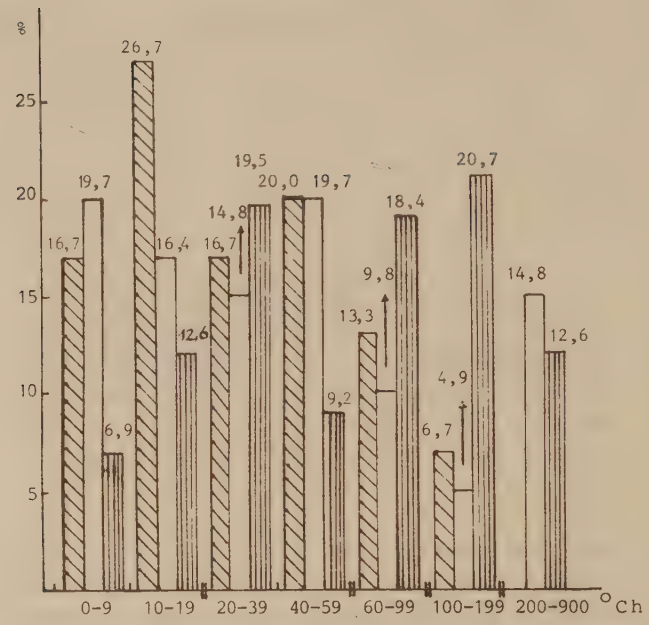

Abb. 9: Fieberindex - Verteilung unter Berücksichtigung der Stadien. Stadium I
Stadium II
Stadium III

Das Histogramm zeigt, daß in Stadium I Fieberindizes unter 60°C h, in Stadium III über 60°C h überwiegen. Die Werte von Stadium II liegen dazwischen und verteilen sich ähnlich wie die des gesamten Kollektivs.

Zusammenfassend ergibt sich, daß mit zunehmender Ausdehnung des Karzinoms die Fieberindizes ansteigen. Diese statistisch nicht gesicherte Tendenz wird durch die Fieberindexmittelwerte der einzelnen Stadien bestätigt (Tab. 21.) und entspricht den Resultaten, die sich bei der Auswertung der ma-

ximalen Temperaturen ergeben haben.

Stadium	I	II	III	Gesamt
Mittlerer Fieberindex (in °C h)	37,83	70,52	99,62	79,24
Standardabweichung (in °C h)	±34,13	±93,65	±133,00	±110,81

Tab. 21: Fieberindexmittelwerte.

3.2.3.2. 5-Jahres-Heilung in Abhängigkeit vom Fieberindex bei gleichem Stadium

Um den Einfluß des Fieberindex auf die Heilungschancen darzustellen, soll bei gleichem Stadium jeweils die 5-Jahres-Heilung des gesamten Kollektivs der für die sieben Fieberindexgruppen gesondert berechneten graphisch gegenübergestellt werden. Die tabellarische Zusammenfassung der Heilungsraten zeigt Tab. 22.

	Fieberindex (in °C h)							
Stad.	0-9	10-19	20-39	40-59	60-99	100-199	200-900	Ges.
I	80	88	60	83	100	100	-	83
II	50	90	67	75	83	33	22	62
III	33	18	24	25	13	11	0	16

Tab. 22: 5-Jahres-Heilung (in Prozent) in Abhängigkeit von Stadium und Fieberindex.

Abbildung 10 zeigt die Heilungsraten in Stadium I, die sich bei ansteigenden Fieberindizes verbessern. Sie bestätigt also die Resultate, die sich unter Berücksichtigung der Höchsttemperatur ergeben haben. Von dieser Tendenz weicht lediglich die 5-Jahres-Heilung für Fieberindizes von 20°C h bis 39°C h ab, die nur 60 % beträgt.

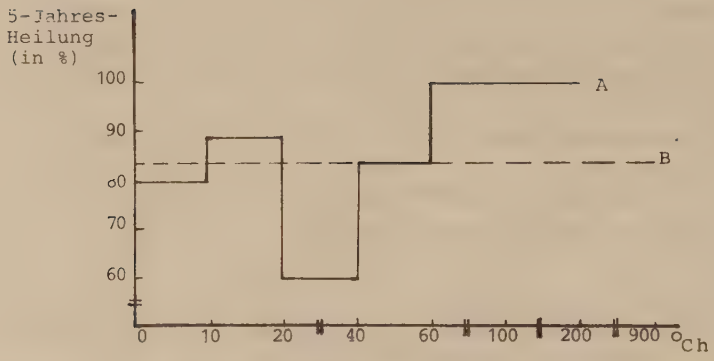

Abb. 10: 5-Jahres-Heilungsraten im Stadium I:
A - unter Berücksichtigung des Fieberindex
B - Mittelwert aller Patientinnen

Bei Stadium II (Abb. 11.) ergibt die Untersuchung der Heilungschancen in Abhängigkeit vom Fieberindex analoge Veränderungen wie in Abhängigkeit von der maximalen Temperatur. Die 5-Jahres-Heilung nimmt bei Fieberindizes größer als 99°C h statistisch signifikant ($p<0,001$) ab, während gerade im mittleren Bereich günstige Resultate erzielt wurden.

In Stadium III (Abb. 12.) zeigt sich eine stete Abnahme der 5-Jahres-Heilung bei steigendem Fieberindex, von immerhin 33 % für Werte kleiner als 10°C h auf 0 % für Fieberindizes ab 200°C h. Dieser prognostisch ungünstige Einfluß von Fieber im Stadium III konnte auch unter Berücksichtigung der Maximaltemperatur dargestellt werden.

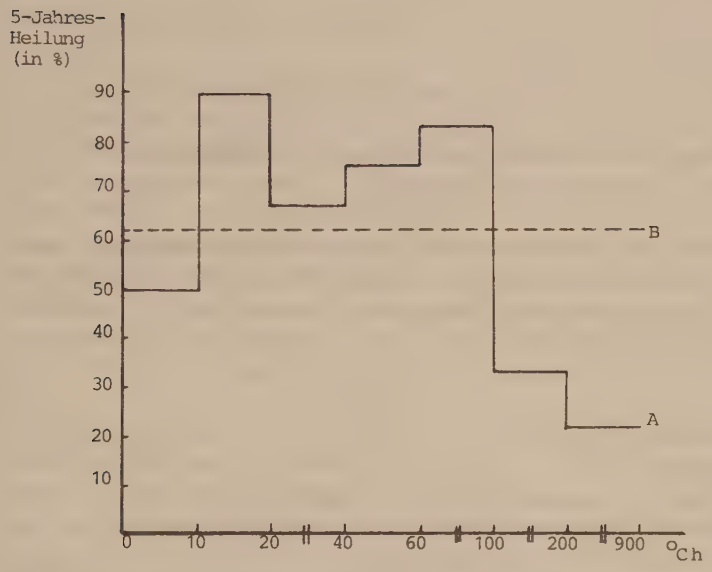

Abb. 11: 5-Jahres-Heilungsraten im Stadium II:
A - unter Berücksichtigung des Fieberindex
B - Mittelwert aller Patientinnen

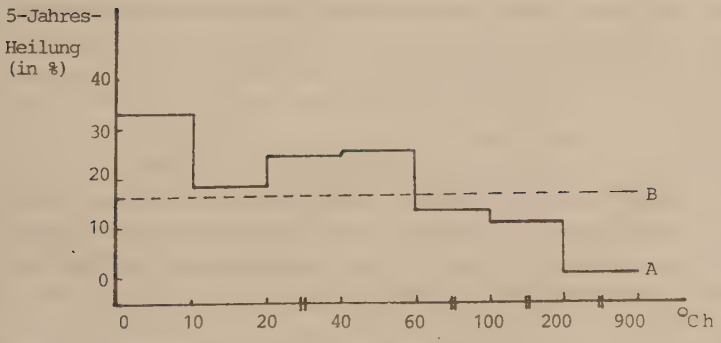

Abb. 12: 5-Jahres-Heilungsraten im Stadium III.
A - unter Berücksichtigung des Fieberindex
B - Mittelwert aller Patientinnen

4. Diskussion

4.1. Charakteristiken des untersuchten Krankengutes

Zunächst soll kurz auf einige Nebenbefunde eingegangen werden, um Charakteristiken dieser Gruppen von Patientinnen herauszustellen und so Vergleiche mit anderen zu ermöglichen.

4.1.1. Alter

Als Haupterkrankungsalter an Ovarialkarzinomen wird in der Literatur meistens das 6. Lebensjahrzehnt genannt (9, 13, 17, 72). Eine Häufung noch im 7. Jahrzehnt, die in dieser Untersuchung festgestellt wurde (Abb. 3.), wird seltener beobachtet (5, 49, 51).

Es wurde auch der Zusammenhang zwischen dem Alter und dem klinischen Stadium untersucht (Abb. 4.), ohne jedoch eine Zunahme fortgeschrittener Stadien bei ansteigendem Alter zu ermitteln, wie von einzelnen Autoren (5, 18, 57) berichtet wird. Es liegen jedoch auch diesen widersprechende Veröffentlichungen vor (30).

4.1.2. Stadienverteilung

Die Untersuchung ergab, daß das Problem der zu späten Diagnose (56) immer noch besteht. Bei weniger als 20 % der Patientinnen wird sie gestellt, wenn das Karzinom noch auf die Ovarien begrenzt ist.

4.1.3. Histologische Befunde

Bei der histologischen Untersuchung ergab sich, wie auch andere Autoren berichten (22, 41, 42, 50, 56), daß die verschiedenen Typen in den einzelnen Stadien unterschiedlich häufig vorkommen (Tab. 7.). Mucinöse Tumoren findet man zu etwa 70 % in den Stadien I und II, seröse zu etwa 60 %, während unklassifizierte nur dann diagnostiziert wurden, wenn der Tumor die Organgrenzen bereits überschritten hatte (über 60 % in Stad. III). Auch endometrioide Karzinome treten in höheren Stadien häufiger auf. Diese Unterschiede erwiesen sich allerdings nicht als statistisch signifikant.

Ebenso zeigt sich hinsichtlich des Differenzierungsgrades eine ungleichmäßige Verteilung (Tab. 8.). In Übereinstimmung mit anderen Mitteilungen (18, 19) finden sich undifferenzierte Karzinome bei Beschränkung des Tumors auf die Ovarien nur in 10 % der Fälle, bei Überschreitung der Organgrenzen aber mit über 40 % signifikant häufiger.

Setzt man Differenzierungsgrad und histologischen Typ zueinander in Beziehung (Tab. 9.), so findet man bei mucinösen Karzinomen in über 90 %, bei serösen in über 70% gut differenzierte Strukturen, bei unklassifizierten Tumoren hingegen in über 70 % wenig differenzierte. Bei endometrioiden Karzinomen kommt gute und geringe Ausreifung etwa gleich häufig vor. Diese statistisch signifikanten Zusammenhänge werden von anderen Autoren bestätigt (19, 54), die allerdings 4 Differenzierungsgruppen unterscheiden.

Die histologischen Befunde lassen sich also so interpretieren, daß die vornehmlich gut differenzierten mucinösen und auch die serösen Tumoren bei Diagnosestellung vorrangig in Frühstadien vorliegen, die zumeist wenig differenzierten unklassifizierten Karzinome dagegen bei fortgeschrittenen Stadien dominieren. Diese Befunde lassen sich durch das langsamere Wachstum gut differenzierter, zystischer Tumorformen erklären. Außerdem treten dabei häufiger klinische Symptome

auf (5), so daß größere Chancen für eine rechtzeitige Diagnose und damit für eine radikale Entfernung des Karzinoms bestehen. Die undifferenzierten Tumoren dagegen wachsen sehr schnell und zumeist ohne früh genug warnende Symptome.

4.2. Heilungsraten

Bereits in der Einleitung wurde auf verschiedene Faktoren hingewiesen, die die Heilungsraten bei Ovarialkarzinomen beeinflussen. So konnte auch diese Untersuchung das Tumorstadium als prognostisch wichtigstes Kriterium bestätigen. Die Heilungsergebnisse, die bei den 1963-1973 in Tübingen behandelten Frauen erzielt wurden, können als durchaus günstig beurteilt werden (Tab. 2 u. 23.).

	Stadium I	Stadium II	Stadium III
5-Jahres-Heilung	83 %	62 %	16 %

Tab. 23: 5-Jahres-Heilungsraten 1963-1973 in Tübingen.

Berücksichtigte man neben dem Stadium noch den Differenzierungsgrad, so ließ sich auch dessen Einfluß auf die 5-Jahres-Heilung nachweisen (Abb. 13.), allerdings nur in Stadium II statistisch signifikant.

Die entdifferenzierten Tumoren sind mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden als die ausgereiften. Diese Untersuchung unterscheidet allerdings nur 2 Differenzierungsklassen und kann so nicht die lineare Verschlechterung der Heilungschancen bei zunehmender Entdifferenzierung aufzeigen, wie das bei Unterteilung in drei (17) oder vier (Histologic Grading nach Broders) Differenzierungsgruppen (19, 50, 54) möglich ist.

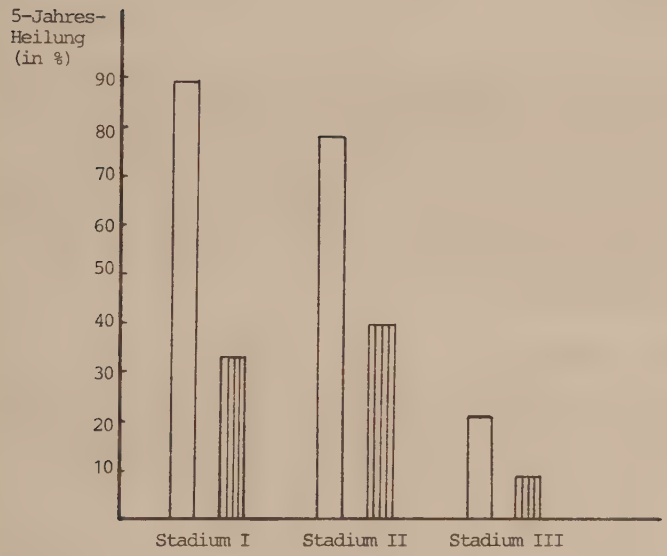

Abb. 13: 5-Jahres-Heilungsraten bei
□ gut differenzierten und
▥ wenig differenzierten Karzinomen.
(siehe auch Tab. 14.)

Bezüglich der Bedeutung des histologischen Typs für die Überlebenschancen ergab diese Arbeit, daß er unter Berücksichtigung des Stadiums kaum Relevanz für die Prognose besitzt (Tab. 13.). In Übereinstimmung mit anderen Autoren (17, 50) konnte gezeigt werden, daß sie bei gleichem Stadium weit mehr vom Differenzierungsgrad bestimmt wird, wobei allerdings die histologischen Typen zu unterschiedlicher Ausreifung neigen.

4.3. Der Einfluß postoperativen Fiebers auf die 5-Jahres-Heilung

Um den Einfluß postoperativen Fiebers auf die 5-Jahres-Heilung zu klären, wurden sowohl seine maximale Höhe als auch seine "Menge", ausgedrückt mit Hilfe des Fieberindex, berücksichtigt. Dabei ergaben sich in jedem Stadium für die Prognose analoge Auswirkungen in Abhängigkeit von der maximalen Temperatur wie vom Fieberindex; insgesamt wirkte sich jedoch postoperatives Fieber in den verschiedenen Stadien sehr unterschiedlich aus.

So konnte in Stadium I eine stete Zunahme der 5-Jahres-Heilung von 73 auf 100 % bei zunehmendem postoperativen Fieber beobachtet werden (Tab. 17 u. Abb. 10.). Da diesem Stadium jedoch nur 30 Tumoren angehörten, blieben Signifikanzberechnungen erfolglos. Die Ergebnisse werden jedoch durch eine Untersuchung bei Karzinomen des Corpus uteri in Stadium I mit gleicher Fragestellung bekräftigt (29). Sie ergibt für nachbestrahlte Patientinnen des Stadiums I, bei denen sich das Karzinom auf das Endometrium beschränkt, bei ansteigenden maximalen Temperaturen und Fieberindexwerten eine Verbesserung der Heilungsraten von 83,3 auf 94,4 %.

Diese Resultate legen die Vermutung nahe, daß es sich bei den fieberhaften Reaktionen um Zeichen gesteigerter Abwehr handelt (4, 32, 64, 78). Es liegen Berichte vor, daß es schon bei Temperaturen von 38,5°C bis 40°C zu Spontanremissionen bei histologisch gesicherten malignen Tumoren gekommen ist (65). In vitro konnte bereits 1940 gezeigt werden, daß Temperaturen ab 39°C die Entwicklungsfähigkeit von Tumorzellkulturen beeinträchtigten und ab 40°C - 42°C die Lebensfähigkeit vernichteten, während Normalzellen erst ab 44°C Schäden aufwiesen (77).

Diese Empfindlichkeitsunterschiede werden bei Behandlungsversuchen mit Ganzkörperextremhyperthermie ausgenutzt, wobei

Besserungen und Remissionen beobachtet wurden (3, 36). Wegen der Kürze des Behandlungszeitraumes und der geringen Anzahl der Patienten können diese Ergebnisse natürlich nicht verallgemeinert werden.

Bei den oben erwähnten Spontanremissionen können die Temperaturanstiege auf 38,5 °C bis 40°C keine für eine Krebszerstörung ausreichenden primären Abtötungsquoten im Sinne der künstlichen Hyperthermie bewirkt haben. Über erhöhten Gärungsstoffwechsel des Tumors, Abgabe von Lactat und von sauren Autolyseprodukten bereits abgetöteter Zellen und über thermisch bedingte Stase der peripheren Strombahn des Tumors könnten Rückkopplungsmechanismen aber zu einer Potenzierung der Einzeleffekte führen (1).

So könnte Fieber zu den beschriebenen Spontanremissionen geführt haben oder nach einer Radikaloperation das Ansiedeln von Metastasen verhindert und noch bestehende Mikrofilialisierungen vernichtet haben.

In Stadium III jedoch ergab sich sowohl bei steigender maximaler Temperatur wie bei zunehmendem Fieberindex eine stete, wenn auch statistisch nicht signifikante Verschlechterung der Heilungsraten von 30 % auf unter 10 %, und auch in Stadium II wirkten sich postoperative Temperaturen über 38,5°C und Fieberindizes ab 100°C h negativ aus (Tab. 17 u. Abb. 11 u. 12.). Die 5-Jahres-Heilung verringerte sich statistisch hochsignifikant von über 80 % auf weniger als 30 %.

Für Ovarialkarzinome, die die Organgrenzen bereits überschritten haben, müssen postoperative fieberhafte Reaktionen also als prognostisch ungünstig betrachtet werden. Diese Verschlechterung der Heilungschancen bei fortgeschrittenem Tumorbefall hebt auch die oben genannte Untersuchung bei Korpuskarzinomen hervor (29). Hier lag bei Myometriuminfiltration von mehr als 1 cm bei nachbestrahlten Patientinnen der höchsten Fiebergruppe die 5-Jahres-Heilung mit 65,7 % unter der der unteren und mittleren Gruppe mit 72,2 bzw.

78,9 %. In der Gruppe der vorbestrahlten Patientinnen verschlechterten sich die Heilungsraten linear von 81 % bei Fieber bis 38,1°C auf 53,3 % für Temperaturen über 39°C.

Bei diesen ausgedehnteren Karzinomen kann postoperativ auftretendes Fieber also nicht als Zeichen einer gesteigerten Tumorabwehr aufgefaßt werden. In diesem Zusammenhang sollen Berichte Erwähnung finden, die den negativen Einfluß von hohen Temperaturen und Infekt während der Strahlentherapie des Carcinoma cervicis uteri auf die Heilungsresultate aufzeigen (12, 31, 60, 79).

Im Rahmen einer geschwächten Abwehr kann es leicht zu Metastasierungen kommen, wie - allerdings bedenkliche - immunbiologische Versuche zeigen. So gingen bei Implantation von Geschwülsten die Impftumoren bei etwa 60 % von krebskranken Versuchspersonen an, bei gesunden jedoch überhaupt nicht (68). Ferner entstand bei autologer Injektion von Ovarialkarzinomzellen in den Oberschenkel einer Patientin bei Zusatz von autologem Plasma im Gegensatz zu alleiniger Tumorzellinjektion kein Implantationstumor (69).

Diese Versuche verdeutlichen den Einfluß der körpereigenen Abwehr auf den weiteren Verlauf eines Karzinoms. Geht man davon aus, daß sie bei fortgeschrittenen Tumorstadien bei Patientinnen mit hohem postoperativen Fieber stärker geschwächt ist als bei solchen mit niedrigen Temperaturen, so werden die Unterschiede der Heilungsraten verständlich.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals den Einfluß von postoperativ auftretendem Fieber auf die 5-Jahres-Heilung von Patientinnen mit primären Ovarialkarzinomen der Stadien I, II und III, die zwischen 1963 und 1973 in der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen radikal operiert und nachbehandelt wurden.

Zunächst wird festgestellt, daß die Prognose neben der Ausdehnung des Tumors vom Differenzierungsgrad abhängt, während der histologische Typ dafür keine nachweisbare Bedeutung hat. Die 5-Jahres-Heilung sinkt bei geringerer Differenzierung von 89 auf 33 % in Stadium I, von 78 auf 40 % in Stadium II und von 21 auf 9 % in Stadium III.
Um zu ermitteln, ob sich auch postoperatives Fieber auf die Heilungsraten auswirkt, wurden sowohl seine maximale Höhe wie der Fieberindex, das Produkt aus Fieberhöhe und -dauer, berücksichtigt. Dabei ergaben sich für Höchsttemperatur und Fieberindex analoge Veränderungen der Heilungsresultate, die sich jedoch in den drei Stadien voneinander unterschieden.

So verbesserte sich die 5-Jahres-Heilung im Stadium I mit ansteigendem Fieber, während sie in Stadium II und III, also bei Überschreitung der Organgrenzen, abnahm. Die zahlenmäßig deutlichen Tendenzen konnten allerdings nur in Stadium II als statistisch signifikant gesichert werden. Diese Ergebnisse führen zu der Frage, ob bei zunehmender Ausdehnung des Tumors von einer geschwächten Abwehrlage der Karzinomträgerin ausgegangen werden muß, so daß im Stadium I das Fieber als Ausdruck stimulierter Abwehr anzusehen ist, bei ausgedehnterem Tumorbefall jedoch als Zeichen von Resistenzschwäche und Infektanfälligkeit.

6. Literaturverzeichnis

1) Ardenne, M. von: Spontanremissionen von Tumoren nach Hyperthermie - ein Rückkopplungsvorgang?
In: Naturwissenschaften 52(1965), S. 645.

2) Ardenne, M. von und P. G. Reitnauer: Die zwei Arten der therapeutischen Schädigung von Krebszellen.
In: Naturwissenschaften 53(1966), S. 88.

3) Ardenne, M. von und R. Kirsch: Zur Methodik der Hyperthermie, insbesondere bei der Krebs-Mehrschritt-Therapie.
In: Krebs-Mehrschritt-Therapie. Hrsg. von M. von Ardenne. 2. Aufl. Berlin: VEB Berlin 1970. S. 69-88.

4) Ardenne, M. von und R. A. Chaplain: In vivo-Versuche zur Krebs- bzw. Metastasenprophylaxe mit ein- und zweimaliger künstlich stimulierter unspezifischer Immunabwehr.
In: Dtsch. Gesundh.-Wes. 25(1970), S. 861-866.

5) Artner, J. und A. Beck: Die Ovarialcarcinome an der II. Universitäts-Frauenklinik Wien in den Jahren 1958-1967.
In: Arch. Gynäk. 209(1970), S. 175-201.

6) Barber, H. R. K., S. C. Sommers, R. Snyder and T. H. Kwon: Histologic and nuclear grading and stromal reactions as indices for prognosis in ovarian cancer.
In: Amer. J. Obstet. Gynec. 121(1975), S. 795-807.

7) Beck, K. F. W.: Fieberhafte Krankheiten in der Anamnese Krebskranker.
Med. Diss. Erlangen 1948.

8) Bremme, K. and N. Einhorn: Prophylactic salpingo-oophorectomy in cancer of the cervix.
In: Acta obstet. gynec. scand. 58(1979), S. 183-186.

9) Brenner, K.: Die Behandlung des primären Ovarial-Karzinoms an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen von 1946-1956 und ihre Ergebnisse im Vergleich mit den Resultaten der cytostatischen Therapie von 1957-1964.
Med. Diss. Tübingen 1971.

10) Bruns, P.: Die Heilwirkung des Erysipels auf Geschwülste.
In: Beitr. klin. Chir. 3(1888), S. 443.

11) Bruns, P.: Zur Krebsbehandlung mit Erysipelserum.
In: Dtsch. med. Wschr. 21(1895), S. 313-314.

12) Buttenberg, D. und H. Gutensohn: Die Zunahme der Fünfjahresheilung durch die Antibiotikaprophylaxe bei der Radiumtherapie des Carcinoma colli uteri.
In: Geburtsh. u. Frauenheilk. 24(1960), S. 334-338.

13) Carol, W. und G. Kupfer: Klinik und Behandlungsergebnisse der bösartigen Ovarialgeschwülste.
In: Münch. med. Wschr. 107(1965), S. 2348-2353.

14) Coley, W. B.: Treatment of inoperable malignant tumors with the toxines of erysipelas and the bacillus prodigiosus.
In: Amer. J. med. sci. (1894), Juli.

15) Czerny, [V.]: Über Heilversuche bei malignen Geschwülsten mit Erysipeltoxinen.
In: Münch. med. Wschr. 42(1895), S. 833-835.

16) Daten des Gesundheitswesens. Ausgabe 1977. Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit. Bonn-Bad Godesberg 1977.

17) Day, T. G. and J. P. Smith: Diagnosis and Staging of Ovarian Carcinoma.
In: Semin. Oncol. 2(1975), S. 217-222.

18) Day, T. G., H. S. Gallagher and F. N. Rutledge: Epithelial Carcinoma of the Ovary: Prognostic Importance of Histologic Grade.
In: Nat. Cancer Inst. Monogr. 42(1975), S. 15-18.

19) Decker, D. G., G. D. Malkasian and W. F. Taylor: Prognostic Importance of Histologic Grading in Ovarian Carcinoma.
In: Nat. Cancer Inst. Monogr. 42(1975), S. 9-11.

20) Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen.
Durchschnitts- und Idealgewicht Erwachsener.
In: Documenta Geigy. 7. Aufl. Basel 1968. S. 701.

21) Drukker, B. H. and C. P. Hodgkinson: Ovarian Carcinoma - Perspective for the 70's.
In: Amer. J. Obstet. Gynec. 109(1971), S. 825-837.

22) Dyson, J. L., J. O. W. Beilby and S. J. Steele: Factors influencing survival in carcinoma of the ovary.
In: Brit. J. Cancer 25(1971), S. 237-249.

23) Fisher, R. I. and R. C. Young: Advances in the staging and treatment of ovarian cancer.
In: Cancer (Philad.) 39(1977), S. 967-972.

24) Fournier, D., P. Kubli, H. Kuttig, H. Hinderer und P. Drings: Vergleich der Therapieergebnisse mit Radiogold, Kobalt-60-Teletherapie und Chemotherapie bei 330 Ovarialkarzinomen.
In: Strahlentherapie 150(1975), S. 280-287.

25) Fuks, Z. and M. A. Magshaw: The rationale for curative radiotherapy for ovarian carcinoma.
In: Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys. 1(1975), S. 21-32.

26) Gauwerky, F.: Die Komplikationen bei der Radiumbehandlung des Kollumkarzinoms und ihre Bedeutung für den Behandlungserfolg.
In: Strahlentherapie 80(1949), S. 51-70.

27) Giovanella, B. C., J. S. Stehlin, R. C. Shepard and L. J. Williams. Hyperthermic Treatment of Human Tumors Heterotransplanted in Nude Mice.
In: Cancer Res. 39(1979), S. 2236-2241.

28) Gitsch, E. und E. Kubista: Ergebnisse der operativen Therapie des Overialkarzinoms der Jahre 1948-1968.
In: Gynäk. Rdsch. 16(1976), S. 35-46.

29) Haerer, W.: Der Einfluß von postoperativem Fieber auf die Heilungschancen des Korpuskarzinoms im Stadium I.
Med. Diss. Tübingen 1980.

30) Heidenreich, W., W. Mestwerdt und M. Török: Therapie und Behandlungsergebnisse bei malignen Ovarialtumoren. Eine Übersicht über 552 Fälle.
In: Geburtsh. u. Frauenheilk. 34(1974), S. 565-572.

31) Herik, M. van: Fever as a complication of radiation therapy for carcinoma of the cervix.
In: Amer. J. Roentgenol. 93(1965), S. 104-109.

32) Hoff, F.: Schutz und Abwehrmechanismen des Organismus.
In: Wien. med. Wschr. 122(1972), S. 447-452.

33) Hreshchyshyn, M. N. and J. B. Graham: Chemotherapy of Ovarian Cancer.
In: Int. Surg. 47(1967), S. 398-401.

34) Huth, E. F.: Die Bedeutung der sog. Spontanheilungen und Remissionen.
In: Z. Krebsforsch. 58(1951), S. 524-575.

35) Kent, S. W. and D. G. McKay: Primary cancer of the ovary.
In: Amer. J. Obstet. Gynec. 80(1960), S. 430-438.

36) Kirsch, R. und D. Schmidt: Erste experimentelle und klinische Erfahrungen mit der Ganzkörperextremhyperthermie.
In: Krebs-Mehrschritt-Therapie. Hrsg. von M. von Ardenne. 2. Aufl. Berlin: VEB Berlin 1970. S. 114-126.

37) Kirsch, R., D. Schmidt und H. Schmidt: Probleme der Mehrschritt-Therapie des Karzinoms.
In: Dtsch. Gesundh.-Wes. 22(1967), S. 678-681, 732-735, 776-783, 829-832, 874-880.

38) Kjorstad, K. E., C. Welander and P. Kolstad: Preoperative irradiation in stage III carcinoma of the ovary.
In: Acta obstet. gynec. scand. 56(1977), S. 449-452.

39) Klinga, W.: Über Spontanheilungen gynäkologischer bösartiger Tumoren.
Med. Diss. Tübingen 1964.

40) Kottmeier, H. L.: Classification and Staging of malignant tumors in the female pelvis.
In: J. int. Fed. Gynec. Obstet. 3(1965), S. 202-210.

41) Kottmeier, H. L.: Clinical Staging in Ovarian Carcinoma.
In: Ovarian Cancer. Ed. by F. Gentil and A. C. Junqueira. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
S. 146-156.

42) Kottmeier, H. L.: Ovarian cancer with special regard to chemotherapy.
In: Amer. J. Roentgenol. 111(1971), S. 417-421.

43) Kuipers, T.: Report on treatment of cancer of the ovary.
In: Brit. J. Radiol. 49(1976), S. 526-532.

44) Ledger, W. J.: Infection in the female.
In: Current Concepts in Obstetrics and Gynecology. Ed. by Frederick P. Zuspan. Philadelphia: Lea & Febiger 1977. S. 94-99.

45) Ledger, W. J. and M. A. Child: The hospital care of patients undergoing hysterectomy: An analysis of 12.026 patients from the Professional Activity Study.
In: Amer. J. Obstet. Gynec. 117(1973), S. 423-433.

46) Ledger, W. J. and T. J. Kriewall: The fever index: A quantitative indirect measure of hospital-acquired infections in obstetrics and gynecology.
In: Amer. J. Obstet. Gynec. 115(1973), S. 514-520.

47) Ledger, W. J. and R. M. Nakamura: Measurement of Infectious Disease Morbidity in Obstetrics and Gynecology.
In: Clin. Obstet. Gynec. 19(1976), S. 195-222.

48) Ludwig, H.: Die Klinik des Ovarialkarzinoms.
In: Strahlentherapie 153(1977), S. 314-318.

49) Mackay, E. N. and A. H. Sellers: Ovarian Cancer at the Ontario Cancer Foundation Clinics, 1938-1958.
In: Can. med. Ass. J. 96(1967), S. 299-308.

50) Malkasian, G. D., D. G. Decker and M. J. Webb: Histology of Epithelial Tumours of the Ovary: Clinical Usefulness and Prognostic Significance of the Histologic Classification and Grading.
In: Semin. Oncol. 2(1975), S. 191-201.

51) Morton, D. G.: Ovarian Carcinoma.
In: Amer. J. Obstet. Gynec. 95(1966), S. 359-361.

52) Munnell, E. W.: The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary.
In: Amer. J. Obstet. Gynec. 100(1968), S. 790-805.

53) Nieminen, U. and E. Purola: Stage and Prognosis of Ovarian Cystadenocarcinomas.
In: Acta obstet. gynec. scand. 49(1970), S. 49-55.

54) Orden, D. E. van, W. B. McAllister, S. R. M. Zerne and J. McLean Morris: Ovarian carcinoma. The problems of staging and grading.
In: Amer. J. Obstet. Gynec. 94(1966), S. 195-202.

55) Pfleiderer, A.: Die Problematik einer prophylaktischen Chemotherapie, einer Second-look-Operation und die Erhaltung der Remission bei der Therapie des Ovarialkarzinoms.
In: Geburtsh. u. Frauenheilk. 36(1976), S. 132-139.

56) Pfleiderer, A. und S. Kiyan: Die Behandlung des Ovarial-Karzinoms in der Univ.-Frauenklinik Tübingen seit 1957 und ihre Ergebnisse.
In: Med. Welt (Stuttg.) 18(1967), S. 3095-3102.

57) Pomerance, W., A. Moltz and J. E. Hall: Factors influencing survival in ovarian carcinoma.
In: Amer. J. Obstet. Gynec. 96(1966), S. 418-424.

58) Reinhard, B. und R. Evers: Postoperative Kobalt-60-Teletherapie und intraperitoneale Gold-198-Applikation bei malignen Ovarialtumoren.
In: Strahlentherapie 148(1974), S. 235-241.

59) Rickford, R. B. K.: Ovarian Neoplasmas at the Chelsea Hospital.
In: Proc. roy. Soc. Med. 67(1974), S. 802.

60) Runge, H. umd H. Wimhöfer: Behandlungsergebnisse beim Carcinoma colli uteri.
In: Geburtsh. u. Frauenheilk. 9(1949), S. 84-93.

61) Sachs, L.: Angewandte Statistik: Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1978.

62) Santesson, L. and H. L. Kottmeier: General Classification of Ovarian Tumours.
In: Ovarian Cancer. Ed. by F. Gentil and A. C. Junqueira. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968. S. 1-8.

63) Schmidt, W. und U. Rogge: Fieberhafte Komplikationen bei der Radium- und Röntgentherapie des weiblichen Genitalcarcinoms.
In: Zbl. Gynäk. 88(1966), S. 1120-1126.

64) Schulz, G.: Verhütet Fieber Karzinome?
In: Münch. med. Wschr. 111(1969), S. 1051-1052.

65) Selawry, O.: Zur Rolle erhöhter Köpertemperatur bei Spontanremissionen menschlicher Tumoren.
In: Bericht über die 2. wissenschaftliche Arbeitsbesprechung "Körpereigene Abwehr und bösartige Geschwülste".
In: Int. Rdsch. phys. Med. 10(1957), S. 150-178.

66) Selawry, O. S., M. N. Goldstein and T. McCormick: Hyperthermia in Tissue-cultured Cells of Malignant Origin.
In: Cancer Res. (1957), S. 785-791.

67) Smith, J. P., G. Delgado and F. N. Rutledge: Second-look operation in ovarian carcinoma.
In: Cancer (Philad.) 38(1976), S. 1438-1442.

68) Southam, C. M., A. E. Moore and C. P. Rhoads: Homotransplantations of Human Cell Lines.
In: Science 125(1957), S. 158-160.

69) Southam, C. M. and A. Brunschwieg: Quantitative Studies of Autotransplantation of Human Cancer.
In: Cancer (Philad.) 14(1961), S. 971-978.

70) Spechter, H.-J.: Neue Wege in der Therapie des ausgedehnten Ovarialkarzinoms.
In: Gynaecologia (Basel) 163(1967), S. 303-315.

71) Szabo, S.: Chemotherapie maligner Ovarial-Carcinome.
In: Arch. Gynäk. 211(1971), S. 340-341.

72) Timm, J.: Ovarian carcinoma - a 10-year series from a provincial hospital.
In: Acta obstet. gynec. scand. 52(1973), S. 103-108.

73) Tobias, J. S. and C. T. Griffiths: Management of ovarian carcinoma.

In: New Eng. J. Med. 294(1976), S. 818-822 u. S. 877-882.

74) Trnka de Krzowitz, Wenceslaus: Historia febrium intermittentium omnis aevi [etc.]. Vindobonae 1775. [Deutsch zit. bei K. F. W. Beck: Fieberhafte Krankheiten in der Anamnese Krebskranker.
Med. Diss. Erlangen 1948.]

75) Vahrson, H., A. Wolf und R. Jankowski: Die kombinierte Therapie des Ovarialkarzinoms.
In: Geburtsh. u. Frauenheilk. 37(1977), S. 131-138.

76) Vasterling, H.-W. und H.-J. Hilfrich: Über die prognostische Bedeutung der Temperatursteigerung während der Strahlenbehandlung des Kollumkarzinoms.
In: Strahlentherapie 124(1964), S. 213-218.

77) Vollmar, H.: Über den Einfluß der Temperatur auf normales Gewebe und auf Tumorgewebe.
In: Z. Krebsforsch. 51(1941), S. 71-99.

78) Vollmar, H. und H. Lampert: Die Bedeutung der Überwärmung für die Tumorentwicklung.
In: Z. Krebsforsch. 51(1941), S. 322-336.

79) Walch, E. und D. Buttenberg: Antibiotikaprophylaxe bei der Radiumtherapie des Carcinoma colli uteri.
In: Geburtsh. u. Frauenheilk. 18(1958), S. 846-851.

80) Walk, T., J.-M. Voigtländer and A. E. Schindler: Influence of Preoperative Radiotherapy on Postoperative Morbidity in Patients with Endometrial Carcinoma.
In: Arch. Gynäk. 218(1975), S. 143-148.

81) Walter, E.: Biomathematik für Mediziner. Stuttgart: B. G. Teubner 1974.

82) Webb, M. J., G. D. Malkasian and E. O. Jorgensen: Factors Influencing Ovarian Cancer Survival After Chemotherapy.
In: Obstet. Gynec. 44(1974), S. 564-570.

83) Weishaar, J. und I. von Freyberg: Zur Frage des Einflusses von Fieber während der Strahlenbehandlung auf die 5-Jahres-Überlebensziffern des Kollumkarzinoms 1954 bis 1961.
In: Strahlentherapie 138(1969), S. 323-327.

84) Wintz, H.: Gründe für die Mißerfolge in der Strahlentherapie des Carcinoms.
In: Strahlentherapie 25(1927), S. 1-21.

85) Wolffheim, W.: Über den heilenden Einfluß des Erysipels auf Gewebsneubildungen, insbesondere bösartige Tumoren.
In: Zschr. klin. Med. 92(1921), S. 507-526.

Lebenslauf

Am 4.6.1956 wurde ich, Marie-Luise Kallmayer, geb. Meier, als zweites Kind des Finanzbeamten Helmuth Meier und seiner Ehefrau Elli, geb. Callies, in Hameln geboren.

Dort besuchte ich nach der Grundschule ab Dezember 1966 die Viktoria-Luise-Schule, ein neusprachliches und mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium für Mädchen, und bestand im Mai 1975 das Abitur.

Im Oktober 1975 nahm ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen das Studium der Humanmedizin auf und legte im August 1977 die ärztliche Vorprüfung und ein Jahr später den ersten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Nach meiner Heirat mit Ralph Herbert Kallmayer am 10. Mai 1979 bestand ich am 22. August 1980 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung. Das darauf folgende praktische Jahr absolvierte ich in Tübingen und schloß am 21. Oktober 1981 mein Studium mit dem dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

D. GRÄBNER
DISSERTATIONS U. OFFSETDRUCKEREI

Gotenstraße 3
8602 Altendorf bei Bamberg
Telefon: 09545 /8791